

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 novembre 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/82696 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A01N 25/34, 25/10, B65D 47/18, A61F 9/00, A61J 1/14

(74) Mandataire : JACOBSON, Claude; Cabinet Lavoix, 2,
place d'Etienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/01290

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 26 avril 2001 (26.04.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/05532 28 avril 2000 (28.04.2000) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : LAB-
ORATOIRE CHAUVIN S.A. [FR/FR]; Parc Millénaire
II, 416, rue Samuel Morse, F-34009 Montpellier Cedex 01
(FR).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : NAJI, Mo-
hammed [FR/FR]; Bâtiment A45, 51, rue Michel-Ange,
F-34000 Montpellier (FR). PAGES, Bernard [FR/FR]; 4,
quai de la Vène, F-34560 Montbazin (FR). LACOMBE,
Jacques [FR/FR]; 75, chemin des Mendrous, F-34170
Castelnau le Lez (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Titre: ANTI-MICROBIAL POROUS PART BASED ON POLYMERIC MATERIALS GRAFTED BENZALKONIUM WITH
MOTIFS

(54) Titre : PIECE POREUSE ANTI-MICROBIENNE A BASE D'UN MATERIAU POLYMERIQUE GREFFE DE MOTIFS
BENZALKONIUM

(57) Abstract: The invention concerns an anti-microbial porous part based on a polymeric material grafted at the surface and in
its volume with ammonium motifs with anti-microbial and/or bactericidal and/or fungicide activity, preferably benzalkonium.
The invention is characterised in that it has a porosity sufficiently high to enable a liquid with compatible viscosity to pass through its
structure and sufficiently low to trap contaminating germs within said structure.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une pièce poreuse anti-microbienne à base d'un matériau polymérique greffé en sur-
face et en masse de motifs ammoniums à activité anti-microbienne et/ou bactéricide et/ou fongicide, de préférence benzalkonium,
caractérisée en ce qu'elle possède une porosité d'une part suffisamment élevée pour permettre le passage, à travers sa structure, d'un
liquide de viscosité compatible et d'autre part suffisamment faible pour assurer le piégeage, au sein de cette structure, de germes
contaminants.

WO 01/82696 A1

BEST AVAILABLE COPY

PIECE POREUSE ANTI-MICROBIENNE A BASE D'UN MATERIAU POLYMERIQUE GREFFE DE
MOTIFS BENZALKONIUM.

La présente invention concerne le domaine du conditionnement de solutions liquides auxquelles on souhaite garantir une non-contamination microbienne. Les domaines plus particulièrement visés dans le cadre de la présente invention sont ceux de la pharmacie et notamment celui de
5 l'ophtalmologie.

D'une manière générale, toute solution liquide relevant du domaine thérapeutique et notamment ophtalmique, est conditionnée dans un dispositif de type flacon adapté d'une buse pour la distribution de cette solution. Cette buse est jusqu'à son usage, close hermétiquement de manière à protéger la solution
10 conditionnée contre tout risque de contamination, en particulier par des germes de l'atmosphère ambiante.

Le problème posé et résolu selon la présente invention vise la garantie de cette protection à la solution conditionnée après ouverture du flacon et pendant sa période d'utilisation.

15 Aujourd'hui, on dispose de deux alternatives pour assurer à l'usager cette protection anti-microbienne.

La première option consiste à lui proposer des solutions liquides dans lesquelles ont été incorporés des conservateurs anti-microbiens ou bactéricides. Ce type de solution a l'avantage d'être compatible avec un usage prolongé de la
20 solution conditionnée dans le temps. En revanche, ces conservateurs peuvent être à l'origine chez certains usagers d'effets secondaires indésirables.

La seconde option consiste à formuler la solution sous la forme de doses à usage unique. Les solutions ainsi conditionnées sont dépourvues en conservateurs mais en revanche incompatibles avec un usage prolongé au-delà
25 de 3 heures. L'inconvénient majeur de ce second type de conditionnement est donc triple : coût, encombrement du conditionnement (pour un mois de

traitement) et difficulté d'instillation et impossibilité de réutilisation sans risque de contamination.

Actuellement, il existe donc un besoin d'un nouveau conditionnement pour solution liquide stérile qui soit compatible avec un usage prolongé dans le
5 temps de cette solution, mais qui ne nécessite pas l'incorporation dans ladite solution de conservateurs anti-microbiens et/ou bactéricides.

De nouveaux types de dispositifs ont été élaborés en prenant en compte ces considérations. Toutefois, ils ne sont pas jugés totalement satisfaisants dans la mesure où ils impliquent généralement un nouveau concept de flaconnage qui,
10 pour des raisons de coût, ne fait pas l'adhésion des industriels.

La présente invention a précisément pour objet de proposer une solution permettant de donner satisfaction à l'ensemble des points discutés ci-dessus.

Un premier aspect de l'invention concerne donc une pièce poreuse anti-microbienne à base d'un matériau polymérique greffé en surface et en masse de motifs ammoniums à activité anti-microbienne et/ou bactéricide et/ou fongicide,
15 caractérisée en ce qu'elle possède une porosité d'une part suffisamment élevée pour permettre le passage, à travers sa structure, d'un liquide de viscosité compatible et d'autre part suffisamment faible pour assurer le piégeage, au sein de cette structure, de germes contaminants.

20 Les inventeurs ont ainsi mis en évidence qu'il était possible à l'aide d'une telle pièce poreuse de répondre à l'ensemble des exigences formulées ci-dessus.

La pièce poreuse selon l'invention a pour premier avantage d'être totalement compatible avec les dispositifs de flaconnage déjà existants. Compte tenu de sa taille, elle peut être insérée facilement dans la buse de distribution de
25 flacons et assurer à ce niveau, une fonction de barrage efficace entre la solution conditionnée dans le réceptacle du flacon et l'extrémité de la buse de distribution exposée à l'atmosphère ambiante.

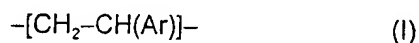
De par sa structure chimique, qui incorpore en surface et en masse des motifs à activité anti-microbienne et/ou bactéricide, elle permet, par un effet de

réten-tion des germes contaminants, au sein de sa surface active, un isolement efficace de ceux-ci vis-à-vis de la solution liquide, puis, par contact intime entre le matériau et les germes, la réduction et l'éradication dans le temps de tels micro-organismes.

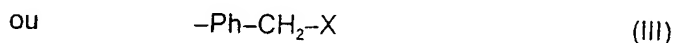
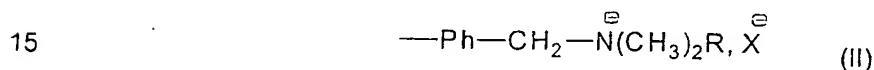
- 5 Enfin, sa structure poreuse qui présente en profondeur un réseau interne de canalicules, autorise le passage de la solution liquide au moment de son administration.

Le triple objectif exposé précédemment est par conséquent atteint à l'aide de la pièce poreuse selon l'invention.

- 10 Plus précisément, la structure chimique de cette pièce poreuse dérive d'un polymère constitué de motifs de formule générale I :



dans laquelle Ar représente une chaîne de formules :



dans lesquelles :

- 20 - R représente un alkyle en C₂-C₁₅,
 - Ph un motif phényle et
 - X⁻ est choisi parmi les anions habituellement utilisés dans le domaine et pharmaceutiquement acceptables avec des chaînes de formule II étant présentes en quantité suffisante pour conférer audit matériau des propriétés
 25 anti-microbiennes.

A titre représentatif des ions figurés par X⁻, on peut plus particulièrement citer les halogénures comme les chlorure, bromure, iodure, les acétate, benzoate, carbonate, citrate, formate, gluconate, glycolate, hydroxyde, lactate, malate, maléate, malonate, nitrate, phosphate, propionate, succinate, sulfate, tartrate et

analogues. Selon une variante préférée de l'invention, il s'agit d'un anion chlorure.

Selon une variante préférée de l'invention, le polymère dérive d'un polystyrène, de préférence non réticulé.

- 5 En ce qui concerne les motifs benzalkoniums de formule II, ils comportent de préférence à titre d'ammonium quaternaire un groupement diméthyltétradécyle ammonium.

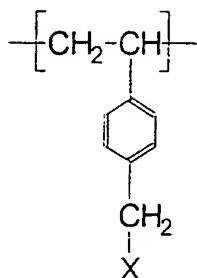
10 Le taux en motifs de type benzalkonium de formule II présent sur la structure polymérique est susceptible de varier en fonction notamment de la nature du squelette polymérique et de celle des substituants figurant sur le motif benzalkonium.

- 15 En fait, il est ajusté de manière à atteindre un compromis entre l'efficacité anti-microbienne et/ou anti-bactérienne et, la garantie, au niveau du matériau plastique ainsi constitué, d'une hydrophobie compatible avec l'usage recherché.
- 15 En effet, un taux de greffage trop élevé au niveau du polymère peut conférer à celui-ci un caractère trop hydrophile qui se traduit par la formation d'un gel lorsque le matériau entre en contact avec une solution aqueuse, phénomène non compatible avec l'usage recherché.

- 20 Lorsque le polymère est constitué d'un squelette polystyrène, ce compromis est avantageusement atteint pour un pourcentage molaire de greffage d'environ 15 à 30%, et de préférence d'environ 20%, soit un pourcentage pondéral en motifs benzalkonium de formule II d'environ 30 à 40%, et de préférence d'environ 36%, de la masse du polymère greffé ainsi obtenu. Il est bien entendu possible d'abaisser cette valeur en fonction de l'efficacité anti-
- 25 microbienne recherchée.

Préférentiellement, le matériau polymérique est un polystyrène greffé en partie de motifs diméthyltétradécylammonium et de préférence, greffé à un pourcentage molaire compris entre 18 et 25%.

Le matériau polymérique peut être obtenu en faisant réagir un polymère constitué de motifs



tel que de préférence un polystyrène chlorométhylé avec une amine de
10 formule $\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{R})$ avec X et R étant tels que définis précédemment, en milieu homogène, c'est-à-dire sous une forme solubilisée, et dans un rapport molaire ajusté en fonction du taux de greffage recherché.

Selon un mode de préparation privilégié, le matériau polymérique est
préalablement purifié par dissolution dans un solvant organique type
15 dichlorométhane et reprécipitation par addition d'un alcool de type méthanol. Le polymère ainsi recristallisé est recueilli par filtration. Cette étape permet d'éliminer du polymère les composés de faibles poids moléculaires qui, après la réaction de greffage, sont susceptibles d'être relargués en milieu aqueux.

Le polymère ainsi purifié et l'amine précédemment définie sont solubilisés
20 en milieu organique type acétone et maintenus sous agitation constante pendant 24 heures à température ambiante.

De préférence, l'amine greffée est la diméthyltétradécylamine et le pourcentage de greffage molaire est voisin de 20%.

Le matériau ainsi obtenu est ensuite isolé de préférence par précipitation
25 en incorporant au milieu réactionnel un solvant type hexane. Ce traitement permet non seulement la purification du matériau mais l'obtention d'une poudre de granulométrie homogène. L'ajustement des conditions d'agitation et des

volumes de solvant mis en œuvre conduit à un produit de pureté et de granulométrie parfaitement maîtrisées.

L'activité anti-microbienne et/ou bactéricide et/ou fongicide du matériau ainsi obtenu a été testée notamment vis-à-vis de souches *Pseudomonas*,
5 *Staphylococcus*, *Candida*, *Aspergillus*. Ce test fait l'objet de l'exemple 2 ci-après.

L'activité anti-microbienne du matériau polymérique satisfait aux critères A de la Pharmacopée Européenne pour 3 germes de référence (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*) et aux critères B pour le quatrième germe de référence (*Aspergillus niger*) réputé pour être peu sensible
10 aux ammoniums quaternaires même solubilisés. Avec une charge contaminante initiale de 100.000 germes (sous 0,1 ml de suspension microbienne) pour 100 mg de matériau, ces résultats obtenus sans agitation sont tout à fait satisfaisants et reproductibles.

De même, l'insolubilité aqueuse du matériau et l'absence de relargage de
15 ses motifs constitutifs (oligomères ammonium quaternaire de faible poids moléculaire) ont été démontrées après 24 heures de contact sous forte agitation entre 2 grammes de matériau et 100 ml d'eau distillée : l'intégrité des solutions est donc assurée à long terme, puisque le contact entre la pièce poreuse et la solution conditionnée est limité au passage à travers la pièce poreuse lors de la
20 délivrance.

Le matériau polymérique ainsi obtenu est ensuite façonné en une pièce poreuse. Ce façonnage peut être réalisé selon différentes techniques familières à l'homme de l'art telle que, par exemple, celle qui consiste à compacter la poudre du matériau précédemment défini sous forme d'un fritté. Dans un moule de
25 dimensions définies et dans des conditions paramétrées de température et de pression, les grains de matériau sont ramollis pour s'accoler entre eux de manière à former ainsi une pièce plastique rigide. Les interstices laissés libres entre les grains de poudre accolés créent un réseau multidimensionnel de canalicules qui confèrent à la pièce une porosité en profondeur.

A l'issue de ce façonnage, on obtient donc un matériau fonctionnalisé en surface et en masse par des motifs à activité anti-microbienne et possédant une porosité suffisante pour permettre le passage à travers la structure d'une solution de faible viscosité.

- 5 La porosité en profondeur de la pièce précédemment définie est conditionnée d'une part par l'homogénéité de granulométrie du matériau et la taille moyenne des grains de matériau, d'autre part par la tenue de ce même matériau aux conditions de température et de pression mises en œuvre.

- 10 Préférentiellement, la pièce poreuse selon l'invention se présente sous forme d'un fritté dont la porosité en profondeur est comprise entre 5 et 30 microns, nécessitant une granulométrie moyenne du matériau comprise entre 30 et 350 microns et préférentiellement entre 80 et 125 microns.

- 15 Un troisième aspect de l'invention concerne l'utilisation de la pièce poreuse revendiquée dans la buse de distribution d'un flacon de conditionnement d'une solution liquide.

- 20 Les solutions concernées peuvent être de natures très diverses. Il peut notamment s'agir de solutions à usage alimentaire (de type jus de fruits, yaourts liquides), à usage médicamenteux (tels des solutions buvables, sirops, solutions ophtalmiques, solutions nasales, solutions auriculaires), ou encore à usage dermatologique (tel que des fluides corporels, des solutions démaquillantes).

En fait, le seul critère de sélection de cette solution est lié à sa viscosité. Elle doit bien entendu être compatible avec la porosité en profondeur de la pièce poreuse.

- 25 Selon un mode préféré de l'invention, la solution conditionnée est une solution ophtalmique.

Un troisième aspect de l'invention concerne plus particulièrement une buse de distribution d'une solution liquide, du type comprenant un tube comportant un canal interne et muni, à l'une de ses extrémités, d'un embout

d'emboîtement dans une ouverture d'un flacon et, à l'autre desdites extrémités, d'un orifice d'écoulement goutte-à-goutte de la solution liquide, caractérisé en ce que le tube comporte dans ledit canal interne une pièce poreuse telle que définie précédemment.

- 5 Comme discuté précédemment, un des avantages de la pièce poreuse revendiquée est de pouvoir être adaptable à tout système de flaconnage déjà existant. Il est en effet possible de façonner, à partir du matériau polymérique, des pièces poreuses de tailles ajustées aux buses de distribution des flacons considérés.

10

Les exemples et figures sont présentés ci-après à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

Figures

- 15 La figure 1 représente une vue schématique en perspective éclatée d'un flacon équipé d'une buse de distribution de la solution liquide et la figure 2 représente une vue schématique en coupe axiale de cette buse munie d'une pièce poreuse anti-microbienne conforme à l'invention.

- Sur la figure 1, on a représenté un flacon désigné dans son ensemble par la référence 1 et qui comporte un corps 2 formant un réservoir destiné à contenir la solution liquide. Le corps 2 comporte à sa partie supérieure un goulot 3 muni d'une ouverture 4 pour le montage d'une buse de distribution de ladite solution liquide contenue dans le corps 2.

- Par ailleurs, le col 3 est pourvu sur sa surface externe d'un filetage 5 pour le vissage d'un capuchon, non représenté, destiné à obturer la buse.

La buse désignée par la référence générale 10 est formée par un tube 11 comportant un canal interne 12. Ce tube 11 est muni, à l'une de ses extrémités, d'un embout 13 d'emboîtement dans l'ouverture 4 du corps 2 du flacon 1 et, à

l'autre desdites extrémités, d'un orifice 14 d'écoulement goutte-à-goutte de la solution liquide contenue dans ledit flacon 1.

Le tube 11 est également muni extérieurement d'une rainure 15 d'encliquetage sur un rebord ménagé au niveau de l'orifice 4 du corps 2 et également d'une collerette 16 d'appui sur le bord supérieur du col 3 du flacon 1.

Le tube 11 comporte dans le canal interne 12 une pièce poreuse anti-microbienne 20.

De préférence, la pièce poreuse 20 comporte à l'une de ses extrémités une pointe 21 destinée à pénétrer dans l'orifice 14 d'écoulement de la solution liquide.

Cette pièce poreuse 20 possède une porosité d'une part suffisamment élevée pour permettre le passage, à travers sa structure, d'un liquide de viscosité compatible et d'autre part suffisamment faible pour assurer le piégeage, au sein de cette structure, de germes contaminants.

Ces germes y sont ensuite, par activité de contact, réduits et éradiqués.

EXEMPLES

EXEMPLE 1: Fabrication d'un matériau anti-microbien.

Le polystyrène chlorométhylé correspond au réactif Aldrich ref : 18,253-2/lot 00128 TQ.

La diméthyltétradécylamine correspond au réactif Fluka ref :41653 / lot 363679/1-22399.

Le polystyrène chlorométhylé (21 g) est dispersé dans 2000 ml de méthanol pendant 1 heure, récupéré par filtration, dissous dans 130 ml de dichlorométhane puis reprecipité dans 2000 ml de méthanol. Cette étape est

répétée. Le polymère ainsi purifié est isolé par filtration après 1 h 30 d'agitation puis séché à l'étuve 40°C.

Dans un ballon de 2 litres, on solubilise 20 g de polymère purifié dans 40 ml d'acétone sous agitation puis on incorpore 6,4 g de diméthyltétradécylamine.

5 L'ensemble est laissé sous agitation pendant 24 heures.

Le produit greffé est isolé par précipitation en ajoutant progressivement dans le milieu réactionnel sous agitation 1500 ml d'hexane. L'ensemble est agité pendant 4 heures puis le produit obtenu est séché à l'étuve 40°C.

10 On tamise le produit obtenu de façon à obtenir une granulométrie comprise entre 80 et 125 microns.

25 grammes du produit ainsi obtenu sont lavés dans 1000 ml d'eau distillée pendant 1 heure sous agitation et le produit final est isolé par filtration avant séchage à l'étuve 40°C pendant 12 heures. On obtient ainsi 25 grammes du matériau attendu.

15 La caractérisation du matériau obtenu a été réalisée par Résonance Magnétique Nucléaire du proton dans le chloroforme deutérié, Chromatographie de Perméation de Gel, dosage des chlorures et Analyse Thermique Différentielle : les résultats confirment la structure attendue du polymère.

20 L'insolubilité aqueuse du matériau a été vérifiée après 24 heures de contact sous forte agitation entre 2 grammes de matériau et 100 ml d'eau distillée : aucune perte de poids significative n'est décelée sur le matériau avant et après traitement et la solution aqueuse ne contient pas de motifs benzalkoniums solubles. Les contrôles UV, CLHP et CPG de cette même solution permettent de conclure que les composés de faible poids moléculaire constitutifs
25 du polymère ne sont pas relargués dans l'eau à une dose supérieure à 0,05 mg/litre, confirmant ainsi que l'activité anti-microbienne du matériau est une activité de contact.

EXEMPLE 2 : Efficacité anti-microbienne de la pièce poreuse.

Afin de vérifier l'activité anti-microbienne du matériau précédemment défini, le produit est soumis au test d'efficacité de la conservation anti-microbienne de la Pharmacopée Européenne.

Les germes tests sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*.

Pour chaque germe testé, 4 tubes à hémolyse contenant chacun 100 mg de matériau sont inoculés avec 100.000 micro-organismes sous 0,1 ml ; homogénéiser et laisser en contact sans agitation.

A chaque échéance prescrite (6 heures, 24 heures, 7 jours, 14 jours, 28 jours de contact), on procède à la numération des germes viables résiduels.

Les résultats obtenus sont exprimés par rapport à la numération initiale de l'inoculum sous forme de réduction logarithmique décimale.

Les critères de la Pharmacopée Européenne sont donnés dans le tableau suivant :

15

Préparations parentérales et ophtalmiques

		Réduction logarithmique				
		6 h	24 h	7 h	14 j	28 j
Bactéries	CRITERES A	2	3	–	–	NR*
	CRITERES B	–	1	3	–	NI**
Fungi	CRITERES A	–	–	2	–	NI**
	CRITERES B	–	–	–	1	NI**

*NR : non retrouvé

**NI : pas d'augmentation.

Les résultats obtenus sur le matériau selon l'invention précédemment décrit sont listés dans le tableau ci-après :

20

[inoculum] en UFC/ml	Aspergillus niger ATCC 16 404	Candida albicans ATCC 10 231	Pseudomonas aeruginosa CIP 82 118	Staphylococcus aureus CIP 4 83
Quantité d'UFC introduites sous 0,1 ml	1,60 x 10 ⁶	1,39 x 10 ⁶	1,43 x 10 ⁶	1,85 x 10 ⁶
Quantité d'UFC dénombrée dans la solution de trempe	160 000	139 000	143 000	185 000
T 6 H	-	-	0	0
Réduction logarithmique R	-	-	NR	NR
Quantité d'UFC dénombrée dans la solution de trempe	-	-	0	0
T 24 H	-	-	NR	NR
Réduction logarithmique R	-	-	NR	NR
Quantité d'UFC dénombrée dans la solution de trempe	95 000	0	0	0
T 7 j.	0,23	NR	NR	NR
Réduction logarithmique R	2 576	0	-	-
Quantité d'UFC dénombrée dans la solution de trempe	1,79	NR	-	-
T 14 j.	0	0	0	0
Réduction logarithmique R	NR	NR	NR	NR
Quantité d'UFC dénombrée dans la solution de trempe	-	-	-	-
T 28 j.	-	-	-	-
Réduction logarithmique R	-	-	-	-

NR = Non retrouvé

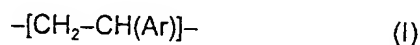
Conclusion : critère obtenu	B	A	A	A
-----------------------------	---	---	---	---

L'activité anti-microbienne du matériau polymérique satisfait au critères A de la pharmacopée européenne pour *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* (les germes étant totalement éradiqués après respectivement 6 heures pour les deux bactéries et 7 jours pour la levure) et aux
5 critères B pour *Aspergillus niger* (la moisissure étant totalement éradiquée après 28 jours).

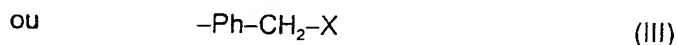
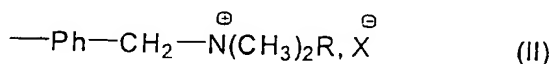
REVENDICATIONS

1. Pièce poreuse anti-microbienne à base d'un matériau polymérique greffé en surface et en masse de motifs ammoniums à activité anti-microbienne et/ou bactéricide et/ou fongicide, caractérisée en ce qu'elle possède une porosité d'une part suffisamment élevée pour permettre le passage, à travers sa structure, d'un liquide de viscosité compatible et d'autre part suffisamment faible pour assurer le piégeage, au sein de cette structure, de germes contaminants.

2. Pièce poreuse selon la revendication 1, caractérisée en ce que le matériau polymérique dérive d'un polymère comprenant des motifs de formule (I) :



dans laquelle Ar représente une chaîne de formules :



- dans lesquelles :

- R représente un alkyle en $\text{C}_2\text{-C}_{15}$,
- Ph un motif phényle et
- l'ion X^- est un anion pharmaceutiquement acceptable, avec des chaînes de formule II étant présentes en quantité suffisante pour conférer audit matériau des propriétés anti-microbiennes.

3. Pièce poreuse selon la revendication 2, caractérisée en ce que le polymère est un polystyrène greffé en partie de motifs diméthyltétradécylamine.

4. Pièce poreuse selon la revendication 3, caractérisée en ce que le polystyrène est greffé à un pourcentage molaire de 15 à 30% soit un pourcentage pondéral en motifs benzalkonium de 30 à 40% de la masse du polymère greffé.

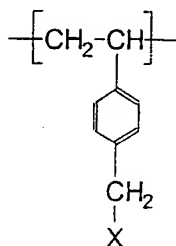
5 5. Pièce poreuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un fritté.

6. Pièce poreuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle possède une porosité en profondeur comprise entre 5 et 30
10 microns.

7. Procédé de préparation d'une pièce poreuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que :

- on fait réagir un polymère constitué de motifs

15



20 avec une amine de formule $\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{R})$ avec X et R étant tels que définis en revendication 2, et dans un rapport molaire ajusté en fonction du taux de greffage recherché.

- on isole ledit matériau greffé par précipitation, et

25 - on façonne la poudre ainsi obtenue sous la forme de ladite pièce poreuse.

8. Procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce que le polymère de départ est un polystyrène chlorométhylé.

9. Procédé selon la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce que l'amine greffée est la diméthyltétradécylamine et en ce que le pourcentage molaire de greffage est voisin de 20%.

5 10. Procédé selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que le façonnage de la poudre en une pièce poreuse est réalisé à l'aide d'une technique de frittage.

10 11. Utilisation d'une pièce poreuse selon l'une des revendications 1 à 6 dans la buse de distribution d'un flacon de conditionnement d'une solution liquide.

15 12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que la solution liquide est une solution à usage alimentaire, médicamenteux, ou dermatologique.

 13. Utilisation selon la revendication 11 ou 12, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un flacon de conditionnement d'une solution ophtalmique.

20 14. Buse de distribution d'une solution liquide, du type comprenant un tube (11) comportant un canal interne (12) et muni, à l'une de ses extrémités, d'un embout (13) d'emboîtement dans une ouverture (4) d'un flacon 1,2) et, à l'autre desdites extrémités, d'un orifice (14) d'écoulement goutte-à-goutte de la solution liquide, caractérisée en ce que le tube (11) comporte dans ledit canal interne (12) une pièce poreuse(20) selon l'une des revendications 1 à 6.

25

1/1

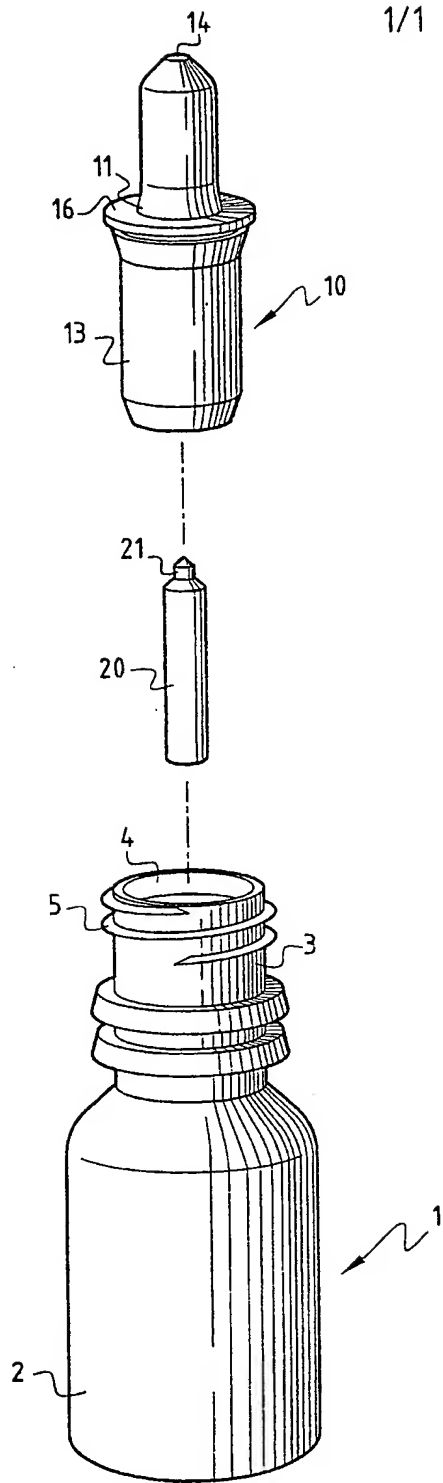


FIG.1

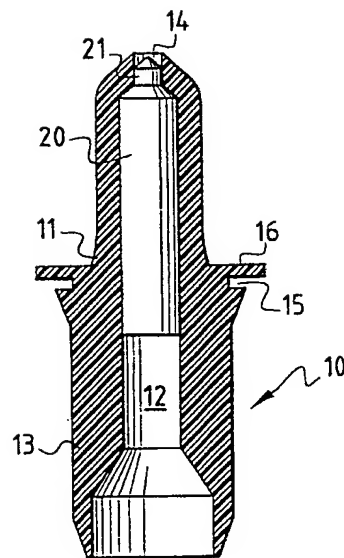


FIG.2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 01/01290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N25/34 A01N25/10 B65D47/18 A61F9/00 A61J1/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N A61F A61J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 17152 A (SHALON TADMOR ;SAWAN SAMUEL P (US); BIOPOLYMERIX INC (US); SUBRAMA) 29 June 1995 (1995-06-29)	1
A	page 5, line 3 - line 11 page 7, line 18; claims	2-14
A	EP 0 478 445 A (PETERS) 1 April 1992 (1992-04-01) claims	1-14
A	EP 0 558 357 A (PETERS SA) 1 September 1993 (1993-09-01) claims	1-14
A	EP 0 952 168 A (TORAY INDUSTRIES) 27 October 1999 (1999-10-27) claims; examples	1-14
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 2001

Date of mailing of the international search report

16/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No
PCT/FR 01/01290

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 686 610 A (GRP INT PUB THERAPEUTIQUE) 30 July 1993 (1993-07-30) claims ----	1
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199607 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A13, AN 1996-064967 XP002157636 & JP 07 323206 A (EBARA CORP), 12 December 1995 (1995-12-12) abstract -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01290

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9517152 A	29-06-1995	US 5490938 A	13-02-1996
		AT 184780 T	15-10-1999
		AU 692220 B	04-06-1998
		AU 1515495 A	10-07-1995
		DE 69420862 D	28-10-1999
		DE 69420862 T	18-05-2000
		EP 0735852 A	09-10-1996
		EP 0891712 A	20-01-1999
		JP 9510629 T	28-10-1997
		US 6126931 A	03-10-2000
		US 6030632 A	29-02-2000
		US 6264936 B	24-07-2001
		US 5681468 A	28-10-1997
		US 5869073 A	09-02-1999
EP 0478445 A	01-04-1992	FR 2667220 A	03-04-1992
		AT 161285 T	15-01-1998
		CA 2052160 A	29-03-1992
		DE 69128447 D	29-01-1998
		DE 69128447 T	14-05-1998
EP 0558357 A	01-09-1993	FR 2687898 A	03-09-1993
		ES 2049706 T	01-05-1994
EP 0952168 A	27-10-1999	WO 9923127 A	14-05-1999
		JP 10081717 A	31-03-1998
FR 2686610 A	30-07-1993	NONE	
JP 7323206 A	12-12-1995	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 01/01290

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A01N25/34 A01N25/10 B65D47/18 A61F9/00 A61J1/14		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A01N A61F A61J		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 17152 A (SHALON TADMOR ; SAWAN SAMUEL P (US); BIOPOLYMERIX INC (US); SUBRAMA) 29 juin 1995 (1995-06-29)	1
A	page 5, ligne 3 - ligne 11 page 7, ligne 18; revendications	2-14
A	EP 0 478 445 A (PETERS) 1 avril 1992 (1992-04-01) revendications	1-14
A	EP 0 558 357 A (PETERS SA) 1 septembre 1993 (1993-09-01) revendications	1-14
A	EP 0 952 168 A (TORAY INDUSTRIES) 27 octobre 1999 (1999-10-27) revendications; exemples	1-14
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 3 août 2001		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 16/08/2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé ESPINOSA, M

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 686 610 A (GRP INT PUB THERAPEUTIQUE) 30 juillet 1993 (1993-07-30) revendications ----	1
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199607 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A13, AN 1996-064967 XP002157636 & JP 07 323206 A (EBARA CORP), 12 décembre 1995 (1995-12-12) abrégé -----	1

RAPPORT RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements fournis aux membres de familles de brevets

De l'Organisation internationale No

PCT/FR 01/01290

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9517152 A	29-06-1995	US 5490938 A	13-02-1996
		AT 184780 T	15-10-1999
		AU 692220 B	04-06-1998
		AU 1515495 A	10-07-1995
		DE 69420862 D	28-10-1999
		DE 69420862 T	18-05-2000
		EP 0735852 A	09-10-1996
		EP 0891712 A	20-01-1999
		JP 9510629 T	28-10-1997
		US 6126931 A	03-10-2000
		US 6030632 A	29-02-2000
		US 6264936 B	24-07-2001
		US 5681468 A	28-10-1997
		US 5869073 A	09-02-1999
EP 0478445 A	01-04-1992	FR 2667220 A	03-04-1992
		AT 161285 T	15-01-1998
		CA 2052160 A	29-03-1992
		DE 69128447 D	29-01-1998
		DE 69128447 T	14-05-1998
EP 0558357 A	01-09-1993	FR 2687898 A	03-09-1993
		ES 2049706 T	01-05-1994
EP 0952168 A	27-10-1999	WO 9923127 A	14-05-1999
		JP 10081717 A	31-03-1998
FR 2686610 A	30-07-1993	AUCUN	
JP 7323206 A	12-12-1995	AUCUN	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.